

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

| | |
|------|--------|
| B1 | KB |
| B2 | SE/STB |
| B3 | |
| Sekr | |
| EDV | |

An:

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck, Bösl, Hörschler, Wichmännle
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim
ALLEMAGNE

Isenbruck, Bösl, Hörschler, Wichmännle
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim

23. Juli 2003

Frst
Inrntst
Ww.

23.8.04
not.ccs

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

22.07.2004

PCT

dmirblett

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
B020402PC

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/08478

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
31.07.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
01.08.2002

Anmelder
BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonomelli, F

Tel. +49 89 2399-8459



Rec'd PCT/PTO 01 FEB 2005

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESSENS**


PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 23 JUL 2004

WFO PCT

10/523264

| | | |
|--|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts B020402PC | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08478 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 31.07.2003 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01.08.2002 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01J31/22 | | |
| Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al. | | |
| <p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.</p> | | |
| <p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none">I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des BescheidsII <input type="checkbox"/> PrioritätIII <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche AnwendbarkeitIV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der ErfindungV <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser FeststellungVI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte UnterlagenVII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen AnmeldungVIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung | | |
| Datum der Einreichung des Antrags 27.02.2004 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.07.2004 | |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Steendijk, M Tel. +49 89 2399-8460 | |



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08478

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-12, 14

in der ursprünglich eingereichten Fassung

13

eingegangen am 27.05.2004 mit Schreiben vom 27.05.2004

Ansprüche, Nr.

1-9

eingegangen am 27.05.2004 mit Schreiben vom 27.05.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08478

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-6,9 Nein: Ansprüche 7,8 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-9 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-9 Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

- 1) Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf katalytische Carbonylierungsverfahren mit stereoselektiver Tendenz, insbesondere zur Herstellung von Lactonen aus Oxiranen, sowie die geeigneten Katalysatoren. Die Katalysatoren betreffen ein Katalysatorensystem aus einem Carbonylierungskatalysator A aus neutralen oder anionischen Übergangsmetallkomplexen mit Zentralatom der Formalladung 0 oder negativ, insbesondere einem Co-enthaltenden Katalysator, und einer chiralen Lewissäure B, insbesondere einem Salen-CrIII-Complex. In diesem Zusammenhang wird ausdrücklich $[(\text{Salph})\text{Al}(\text{THF})_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ als Katalysator ausgenommen.

Die Änderungen finden ihre Stütze in der ursprünglichen Anmeldung, insb. der Beschreibung.

- 2) Die folgenden Dokumenten werden erwähnt:
D1: J. AM. CHEM. SOC., Bd. 124, Nr. 7, (2002-02-20), Seiten 1174-1175
D2: WO 00 09463 A
D3: ACC. CHEM. RES., Bd. 33, Nr. 6, (2000-06), Seiten 421-431
D4: INORGANIC CHEMISTRY (1993), 32(23), 5385-90
D5: C.A. 117:263541 (BREWER)
D6: WO 03 050154 A (CORNELL RES FOUNDATION INC) 19. Juni 2003 (2003-06-19)

Dokument D6 wurde nach der Priorität der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht. Vorausgesetzt, daß die Priorität gültig ist, gilt dieses Dokument somit nicht als Stand der Technik.

- 3) Neuheit
D1 beschreibt bereits die Herstellung von Lactonen durch katalytische Carbonylierung von Oxiranen mit $[(\text{Salph})\text{Al}(\text{THF})_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ als Katalysator; dieses Katalysatorsystem wird jedoch in der vorliegenden Anmeldung ausgenommen und es wird kein stereoselektiver Tendenz erreicht. Die Dokumente D2 und D3 beschreiben die stereoselektive Ringöffnung von Oxiranen durch Salen-CrIII-Complexe, nicht jedoch eine Carbonylierung. Dokument D4 beschreibt Cr/Co Komplexe, in denen das entsprechende Zentralatom eine Formalladung +2 aufweist.

Dokument D5 beschreibt jedoch Cr/Co Komplexe einer Struktur, die der Struktur

der vorliegenden Katalysatorsystemen entspricht; das entsprechende Zentralatom würde nach diesseitiger Ansicht eine Formalladung=0 aufweisen. Dieses Dokument wird somit als neuheitsschädlich für die Ansprüche 7 und 8 betrachtet. Es wird in diesem Zusammenhang angemerkt, daß nicht ersichtlich ist, daß die Komplexe gemäß D5 keine ähnliche katalytische Aktivität aufweisen würden.

Es wird angemerkt, daß Dokument D6 ähnliche Katalysatoren für ähnliche Umsetzungen, wie die vorliegende Anmeldung, beschreibt.

4) Erfinderische Tätigkeit / Ausführbarkeit

Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik betrachtet. Im Hinblick auf D1 scheint die Aufgabe in der Bereitstellung stereoselektiver Katalysatorsysteme zu sehen.

Als Lösung dieser Aufgabe scheint der Anspruchsgegenstand zunächst naheliegend.

Der Fachmann würde aufgrund des in D1 angegebenen Mechanismus erkennen, daß statt $[(\text{Salph})\text{Al}(\text{THF})_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ auch alternative Kombinationen von Lewisäure mit Carbonylierungskatalysatoren angewendet werden können. In diesem Zusammenhang wird auf die Begründung der Auswahl von $[(\text{Salph})\text{Al}(\text{THF})_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ in D1 hingewiesen. Außerdem würden gerade die Salen-CrIII Komplexen gemäß D2/D3 sich als geeignet anbieten, weil diese eine ähnliche Aktivierung des Oxirans ermöglichen und dabei den Vorteil der Stereospezifität bieten.

Falls der Anmelder überzeugend argumentieren könnte, daß ein Austausch der Lewisäure in Kombination mit Carbonylierungskatalysatoren zum Erreichen einer stereoselektiven Tendenz dem Fachmann aufgrund D1 und D2/D3 dennoch nicht geläufig wäre und eine erfinderische Leistung darstelle, wird auf folgendes hingewiesen.

Der gleiche Fachmann sieht sich dann nämlich in Anbetracht des Umfangs und der gewählten Definition der vorliegenden Ansprüche immerhin noch mit der gestellten Aufgabe konfrontiert, geeignete stereoselektive Lewisäure in Kombination mit Carbonylierungskatalysatoren auszuwählen. Dabei liefert der Anspruchslaut lediglich als Lösungsansatz die Information, daß eben $[(\text{Salph})\text{Al}(\text{THF})_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ nicht zu verwenden ist. Im Stand der Technik war jedoch bereits bekannt, daß gerade $[(\text{Salph})\text{Al}(\text{THF})_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$ keine stereoselektive Tendenz aufweist (D1). Der Anspruch definiert den Gegenstand somit effektiv lediglich als Aufgabe und es ist dabei nicht ersichtlich, wie der

betreffende Fachmann innerhalb des ganzen Anspruchsbereichs ohne
erfinderische Leistung die beabsichtigte Lösung verwirklichen könnte.

Carbonylierung 2

Na(CoCO₄) (0,51 mmol) wird in rac-Propylenoxid (65 mL, 1800 äq.) in einem
Stahlautoklaven (250 mL) vorgelegt und mit einem Kryostat wird auf 10°C temperiert.
5 Nach Zugabe des Cr-salen-Komplex ² 322 mg (0,51 mmol) unter Argongegenstrom wird
ein Kohlenmonoxidruck von 60-65 bar eingestellt. Zunächst wird für 10 min. bei 10°C
gerührt, woraufhin die Carbonylierung über einen Zeitraum von 4 Stunden bei 50°C
durchgeführt wird. Die Reaktion wurde durch Kühlung auf 0°C und Druckverminderung
auf Umgebungsdruck abgebrochen, die erhaltene Reaktionslösung wurde analysiert. Ein
10 NMR der Reaktionslösung ergab einen Umsatz von ca. 7% des Epoxids zum β-
Butyrolacton. Nach Abziehen des überschüssigen Propylenoxides wurde das verbleibende
Butyrolacton mit einem NMR Shift Reagens (3) versetzt und gelöst in einem Gemisch von
CCl₄/Benzol (9:1) vermessen. Es ergibt sich eine Anreicherung des S-β-Butyrolactons mit
einem ee von ca. 14%.

Vergleichsbeispiel mit einem Salen-Aluminiumkomplex ohne chirale Induktion.

Al-salen Komplex (4): (1R, 2R)-(-)-[1,2-Cyclohexanediamino-N,N'-bis(3,5-di-t-
butylsalicyliden)]aluminum (III) chlorid wurde aus dem entsprechenden Salen-Liganden
und (Et)₂AlCl entsprechend der literaturbekannten Synthese ähnlicher Verbindungen
20 hergestellt [Atwood, D. A.; Jeiger, J.A.; Rutherford, D. *Inorg. Chem.* 1996, 35, 63-70].

Carbonylierung 3

Zu Na(CoCO₄) (0,39 mmol) in rac-Propylenoxid (16 mL, 640 äq.) gab man unter
Eiskühlung und einer Argonatmosphäre den Al-salen-Komplex 4 234 mg (0,39 mmol). Zur
25 Befüllung des Stahlautoklaven (100 ml) wurde zunächst evakuiert, die Beschickung
erfolgte unter Argon-Gegenstrom. Nach Überführung der Lösung wurde ein
Kohlenmonoxidruck von 60-65 bar eingestellt und die Carbonylierung über einen
Zeitraum von 3 Stunden bei 50°C durchgeführt. Die Reaktion wurde durch Eiskühlung und
Druckverminderung auf Umgebungsdruck abgebrochen, die erhaltene Reaktionslösung
30 wurde analysiert. Ein NMR der Reaktionslösung ergab einen Umsatz von ca. 11% des
Epoxids zum β-Butyrolacton. Nach Abziehen des überschüssigen Propylenoxides wurde
das verbleibende Butyrolacton mit einem NMR Shift Reagenz (3) versetzt und gelöst in
einem Gemisch von CCl₄/Benzol (9:1) vermessen. Es ergibt sich keine Anreicherung eines
Enantiomeren des β-Butyrolactons.

Geänderte Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Lactonen durch katalytische Carbonylierung von Oxiranen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Katalysatorsystem aus

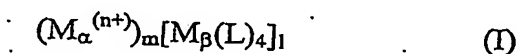
a) mindestens einem Carbonylierungskatalysator A aus neutralen oder anionischen Übergangsmetallkomplexen von Metallen der Gruppen 5 bis 11 des Periodensystems der Elemente, in denen das Zentralatom die Formalladung 0 oder eine negative Formalladung aufweist und

b) mindestens einer chiralen Lewissäure B

als Katalysator eingesetzt wird, mit Ausnahme von $[(\text{salph})\text{Al}(\text{THF})_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$, wobei die Lactone ein Gemisch aus S- und R-Lactonen mit einem Überschuß eines Enantiomeren sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß im Carbonylierungskatalysator A die Liganden als Neutralliganden vorliegen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Carbonylierungskatalysator A Übergangsmetallkomplexe der allgemeinen Formel (I)



mit der Bedeutung

M_β Übergangsmetall der 8. bis 10. Gruppe des Periodensystems der Elemente mit der Formalladung -1,

L PR_3 , $\text{P}(\text{OR})_3$, NR_3 , SR_2 , OR_2 , CO , R-CN , R-NO_2 , $(\text{RO})(\text{R}'\text{O})\text{C}=\text{O}$, $(\text{R})(\text{R}')\text{C}=\text{O}$, $(\text{R})\text{C}=\text{O}(\text{OR}')$,

M_α Metall der 1. oder 2. Gruppe des Periodensystems der Elemente, Zn oder Hg, Bis(triarylphosphin)iminium, Trityl oder $\text{T}(\text{R})_4$ mit

T N, P oder As,

R, R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Alkaryl oder Aralkyl,

5 n, m 1 oder 2,

l n x m

eingesetzt werden.

10

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß im Carbonylierungskatalysator A als Übergangsmetalle Re, Co, Ru, Rh, Fe, Ni, Mn, Mo, W oder Gemische davon vorliegen.

15 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß im Carbonylierungskatalysator A als Übergangsmetall Co vorliegt.

20 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als chirale Lewissäure B Verbindungen von Metallen der Gruppen 2 bis 13 des Periodensystems der Elemente eingesetzt werden, die bei den Umsetzungsbedingungen koordinativ untersättigt vorliegen.

25 7. Katalysator, wie er in einem der Ansprüche 1 und 2 bis 6 definiert ist, mit Ausnahme von $[(\text{salph})\text{Al}(\text{THF})_2][\text{Co}(\text{CO})_4]$.

8. Verfahren zur Herstellung von Katalysatoren nach Anspruch 7 durch Vermischen der Komponenten A und B.

9. Verwendung eines Katalysators nach Anspruch 7 in Carbonylierungsreaktionen.